

平成23年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 基盤研究(B) 4. 研究期間 平成20年度～平成23年度
5. 課題番号

2	0	3	0	0	1	2	8
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 短期記憶形成シナプスに同期する相関 LTP シナプスの成熟とタギング

7. 研究代表者

研究者番号								研究代表者名		所属部局名		職名
9	0	1	2	7	2	3	3	しおさか 塩坂	さだお 貞夫	バイオサイエンス研究科		教授

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号								研究分担者名		所属研究機関名・部局名		職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

シナプスの形態とその構成分子を変化させる新しいメカニズムとして、細胞外プロテアーゼによる接着分子やマトリクス蛋白の再構成からなる神経可塑性の調節メカニズムが動物の短期および長期の記憶に重要であると考えられる。これまでセリンプロテアーゼ・ニューロプシンの膜タンパク質の細胞外ドメインおよびマトリクス蛋白質の特異的切断能について明らかとしてきた。本研究ではニューロプシンシグナル系を探る過程で、その結合タンパク質の同定を試みた。ニューロプシンのプロテアーゼ活性を持たないミュータントを作製し、これを細胞内に導入することによって、培養神経細胞における細胞外分泌動態を検討した。活性を持たないように変異させたニューロプシンも、ワイルドタイプと同様に分泌されるが、これとは異なり培養細胞の膜表面に固定化された。Native pageによってこの部分では大きな分子コンプレックスを形成することが明らかとなった。これをワイルドタイプで処理すると、低分子側に移行することからこの部分を活性化酵素が活動依存的に攻撃することで一連の生理作用が惹起されている可能性を示した(田村ら)。このシグナル系はシナプス・タグの形成に関与することおよび異シナプス間の連関(後期連関可塑性)にかかわることを示した(石川ら)。さらに免疫沈降と質量分析によって同定した結合分子すなわちターゲット基質の生理学的機能、分布、およびLTP刺激によるシグナル系伝達などを検討した結果、海馬Schaffer側枝からCA1錐体細胞へのシナプスにおいてはNMDA受容体依存的な神経可塑性にはニューロプシン—ニューレグリンのプロテオリシス後シグナリングが駆動することが明らかとなった。その新しいシグナル系は身体の様々な生理機能に関与し、その不調和は神経疾患に関わると考えられる。

[連携研究者]
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科 石川保幸 電気生理学実験
 奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科 田村英紀 イメージング

10. キーワード

- | | | | |
|-------------|----------------|--------------|----------------------|
| (1) ニューロプシン | (2) 海馬シャーファー側枝 | (3) 海馬 CA1 | (4) KLK8 |
| (5) LTP | (6) 受容体蛋白質 | (7) NMDA 受容体 | (8) Synaptic tagging |

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分)
(理由)

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計（ 3 ）件 うち査読付論文 計（ 3 ）件

著者名	論文標題				
Shiosaka, S and Ishikawa, Y	Neuropsin-a possible early phase synaptic mediator				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
J. Chem. Neuroanat.	有	42	2	0	1
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
doi:10.1016/j.jchemneu.2011.05.014					

著者名	論文標題				
Ishikawa Y, Tamura H, Shiosaka S	Diversity of Neuropsin (Kallikrein 8)-dependent Synaptic Association in the Hippocampal Pyramidal Neuron				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
Journal of Physiology [London]	有	589	2	0	1
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
DOI: 10.1113/jphysiol.2011.206169					

著者名	論文標題				
Attwood BK et al	Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
Nature	有	473	2	0	1
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)					
doi:10.1038/nature09938					

【学会発表】計（ 1 ）件 うち招待講演 計（ 1 ）件

発表者名	発表標 題		
塩坂貞夫	Neuropsin(KLK8)シグナル系—精神疾患の新規治療戦略への期待		
学会等名	発表年月日	発表場 所	
大阪神経科学研究会（ORIGIN）（招待講演）	2012年3月17日	大阪大学中之島センター 佐治敬三メモリアルホール	

【図 書】 計（ 0 ）件

著者名	出 版 社		
	書 名	発 行 年	総ページ数

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

【出 願】 計（ 1 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
ニューレグリン-1（Neuregulin-1）部分ペプチド	塩坂貞夫、田村英紀	奈良先端科学技術大学院大学	特願2011-259056	平23年11月28日	国内

【取 得】 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--